

PAPEL DE LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN TRASCRIPCIONAL EN LA PATOGENIA Y EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

➔ IP: Felipe Prósper (fprosper@unav.es) – CUN (Pamplona)

➔ Cuantía: 275.880 €

➔ **Objetivos:**

Objetivo General: Identificar, entre todas las lesiones transcripcionales que operan en pacientes con SMD, aquellas que contribuyen al fenotipo de esta enfermedad y caracterizar cómo pueden ser utilizadas para el tratamiento de estos pacientes.

Objetivos Específicos:

1) Caracterizar el papel funcional de lesiones transcripcionales específicas identificadas en SMD:

- 1.1.** Estudiar de forma detallada los efectos funcionales y mecanismos de acción del factor de transcripción DDIT3, cuya sobreexpresión en pacientes genera una alteración de la eritropoyesis.
- 1.2.** Analizar la desregulación en la respuesta a estrés e inflamación presente en las células madre hematopoyéticas de pacientes con SMD.

2) Analizar el papel de reguladores transcripcionales sobreexpresados en progenitores hematopoyéticos de pacientes con SMD:

- 2.1.** Realización de un screening funcional mediante CRISPR de los factores de transcripción y reguladores de la cromatina sobreexpresados en SMD.
- 2.2.** Determinación del efecto sobre el fenotipo mielodisplásico en células primarias de aquellos candidatos que procedan del screening.

3) Analizar, mediante single-cell RNAseq, la heterogeneidad transcripcional y trayectorias de diferenciación alteradas de forma específica en cada paciente de SMD:

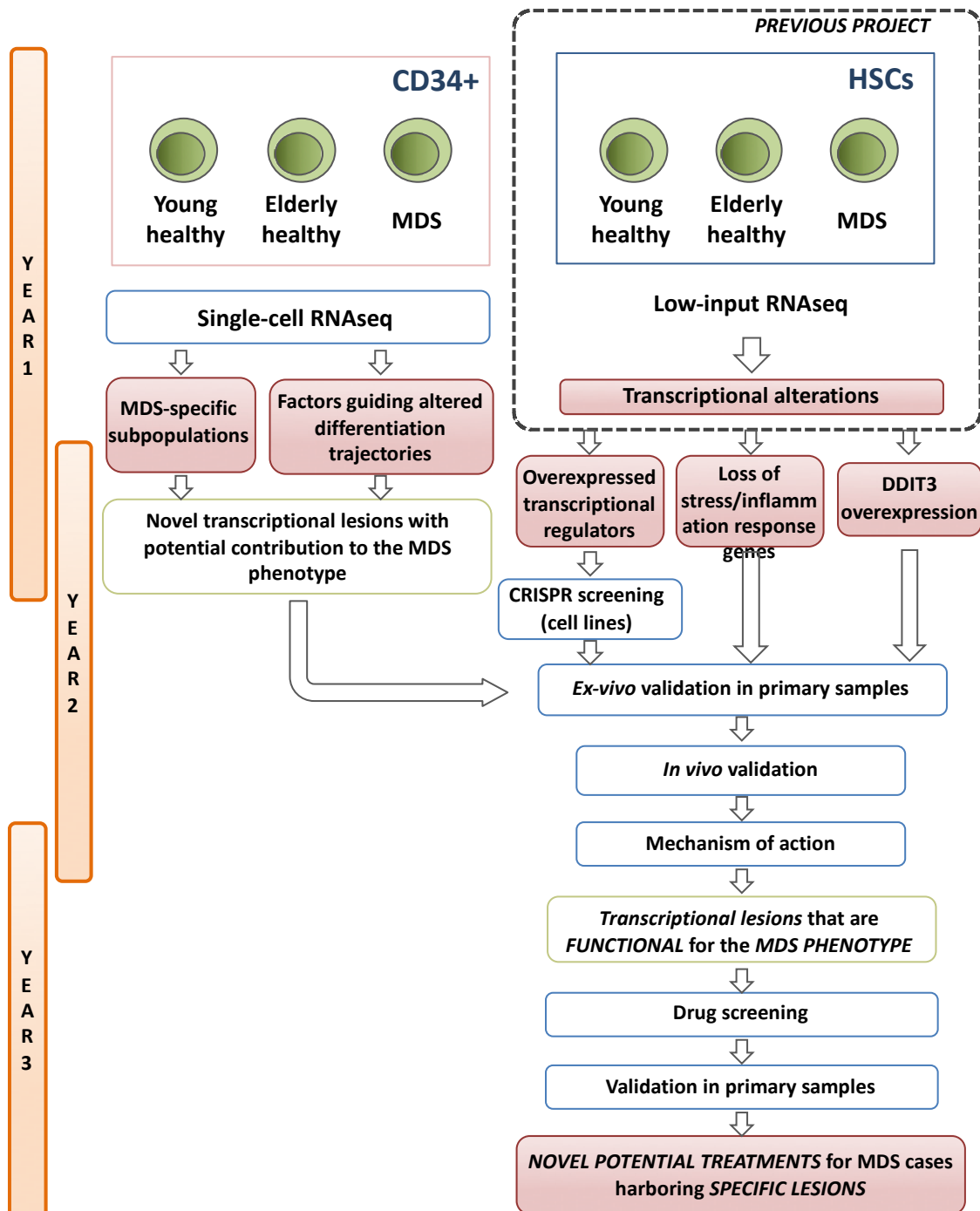
- 3.1.** Identificación de subpoblaciones de células específicas de SMD
- 3.2.** Determinación de alteraciones en las trayectorias de diferenciación hematopoyéticas en pacientes de SMD, identificando factores que puedan ser responsables de dichas alteraciones.
- 3.3.** Estudios funcionales de genes candidatos que provengan de los dos puntos anteriores.

4) Explorar las vulnerabilidades terapéuticas generadas por las alteraciones transcripcionales patogénicas de SMD:

- 4.1.** Screening de drogas en líneas donde se hayan manipulado la expresión de genes candidatos que hayan mostrado efectos funcionales relevantes para los SMD en los puntos anteriores.
- 4.2.** Validación en muestras primarias de SMD de la mayor sensibilidad generada por la alteración patogénica de interés.

Muestras que obtener:

Trabajaremos con muestras de médula ósea (10 cc en EDTA).



Envío de muestras:

MUESTRAS:
<ul style="list-style-type: none">➤ Pacientes con SMD, cualquier estratificación de riesgo <u>NO TRATADOS</u>➤ SANOS MAYORES DE 60 AÑOS➤ SMD DEL(5Q), <u>al diagnóstico</u> o <u>tras tratamiento (recaída)</u>➤ AML DE NOVO O SECUNDARIA A SMD <u>AL DIAGNÓSTICO</u> (si se quiere colaborar en otro FIS que tenemos en marcha). <ul style="list-style-type: none">• MÉDULA ÓSEA, 1 x 10 cc en EDTA
ENVÍO:
<ul style="list-style-type: none">* En fresco y a 4°C (con hielo o bloques de frío)
<p>Envío MRW: El cargo es a la Oficina 03210, Tlf: 948.177.937 y abonado 8027.</p> <p>➡ Enviar un e-mail cuando se envíen las muestras a: tezponda@unav.es y avilasz@unav.es</p>
<p>Dirección de envío: At. Amaia Vilas Laboratorio 1.04 Edificio CIMA Calle Fuente del Hierro s/n, CP.31008, Pamplona (Navarra)</p>